

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ANNÉE : 2012

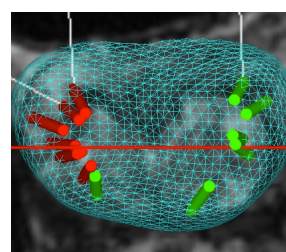
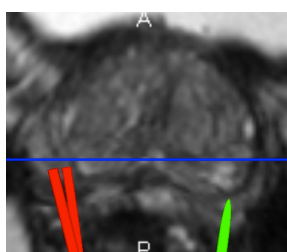
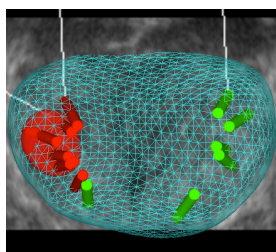
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Gaëlle FIARD

Née le 19 Juin 1984 à Chambéry (Savoie)

BIOPSIES PROSTATIQUES CIBLÉES GUIDÉES PAR IRM DANS LE DIAGNOSTIC DU CANCER DE PROSTATE

Revue de la littérature et expérience clinique initiale avec
l'Urostation®



THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Jean-Jacques RAMBEAUD, Président du jury

Monsieur le Professeur Jean-Luc DESCOTES

Monsieur le Professeur Alain RUFFION

Monsieur le Docteur Jean-Alexandre LONG, Directeur de thèse

Madame le Docteur Jocelyne TROCCAZ

Madame le Docteur Noémie HOHN

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble le 29 octobre 2012

**Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012**

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophtalmologie
CHIROSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique

DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique

MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGEANT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carminé	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectieuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

**Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012**

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie

PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

ABBREVIATIONS

ADC Apparent Diffusion Coefficient

DCE Dynamic Contrast Enhanced

DWI Diffusion Weighted Images

ESUR European Society of Urogenital Radiology

IQR InterQuartile Range

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

MR Magnetic Resonance

MRI Magnetic Resonance Imaging

PCa Prostate Cancer

PI-RADS Prostate Imaging, Reporting And Data System

PSA Prostate-Specific Antigen

RP Radical Prostatectomy

TRUS TransRectal UltraSound

US UltraSound

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction	10
 2. Biopsies prostatiques ciblées guidées par IRM dans le diagnostic du cancer de prostate : revue de la littérature	11
2.1. Résumé	11
2.2. Introduction.....	12
2.3. Matériels et méthodes.....	13
2.4 Techniques utilisées	14
2.4.1. <i>Guidage des biopsies par reconstruction mentale</i>	14
2.4.2. <i>Guidage des biopsies en temps réel dans l'IRM</i>	14
2.4.3. <i>Technologies permettant a posteriori une fusion écho-IRM</i>	16
2.5. Résultats	20
2.5.1 <i>Guidage des biopsies par reconstruction mentale</i>	20
2.5.2. <i>Guidage des biopsies en temps réel dans l'IRM</i>	20
2.5.3. <i>Technologies permettant a posteriori une fusion écho-IRM</i>	23
2.5.4. <i>Les systèmes en cours de développement</i>	25
2.6. Discussion	25
2.7. Conclusion	27
2.8 Références	28
 3. Targeted MRI-guided prostate biopsies for the detection of prostate cancer: initial clinical experience with real-time 3-dimensional transrectal ultrasound guidance and magnetic resonance/transrectal ultrasound image fusion.....	32
3.1. Abstract	32
3.2. Introduction.....	33
3.3. Patients and methods	34
3.3.1. <i>MR Imaging Examination and Analysis</i>	34
3.3.2. <i>Biopsy protocol</i>	34
3.3.3. <i>Clinical significance of cancer</i>	35
3.3.4. <i>Evaluation</i>	35
3.3.5. <i>Statistical analysis</i>	36
3.4. Results	36
3.4.1. <i>MRI suspicious areas</i>	36
3.4.2. <i>Biopsy procedure and mapping</i>	38
3.4.3. <i>Biopsy results</i>	39
3.4.4. <i>Clinical significance and management</i>	41
3.5. Discussion	43
3.6. Conclusion	46
3.7. References	47
 4. Conclusion :.....	50

1. Introduction

Malgré une constante évolution des protocoles (biopsies en sextant, réalisation de dix, puis douze biopsies), les biopsies prostatiques écho-guidées randomisées, telles que nous les réalisons à l'heure actuelle, manquent de sensibilité et diagnostiquent régulièrement des cancers non significatifs, posant le problème du sur-traitement. Dans le but d'améliorer cette sensibilité et afin de tenter de ne cibler que les foyers tumoraux significatifs, l'idée de réaliser des biopsies prostatiques ciblées sur des zones a priori suspectes de malignité a émergé au début des années 2000.

Parmi les différentes modalités d'imagerie prostatique, l'IRM multiparamétrique de par sa sensibilité et sa spécificité pour détecter les zones potentiellement cancéreuses est devenue la technique d'imagerie de choix pour le guidage des biopsies. Différentes techniques ont été développées afin de permettre la réalisation de ces biopsies guidées par IRM, et les premiers résultats commencent à être publiés.

Ce travail consiste tout d'abord en une revue de la littérature portant sur les différentes techniques mises au point dans le but de réaliser ces biopsies ciblées, ainsi que leurs résultats. Nous décrivons par la suite notre expérience clinique initiale avec l'Urostation® (Koelis, Grenoble, France), plateforme logicielle permettant la réalisation de biopsies ciblées basée sur une fusion d'images échographie-IRM.

Les résultats sont présentés sous la forme d'articles originaux. Le premier est accepté pour publication dans Progrès en Urologie et disponible en ligne. Le second a été récemment soumis au British Journal of Urology.

2. Biopsies prostatiques ciblées guidées par IRM dans le diagnostic du cancer de prostate : revue de la littérature

Gaëlle FIARD (1), Jean-Luc DESCOTES (1), Jean-Jacques RAMBEAUD (1), Noémie HOHN (2), Jocelyne Troccaz (3), Jean-Alexandre LONG (1)

(1) Service d'urologie, CHU Grenoble

(2) Service de radiologie, CHU Grenoble

(3) UJF-Grenoble 1 / CNRS / TIMC-IMAG UMR 5525

2.1. Résumé

Introduction : Les avancées de l'IRM pour la détection des tumeurs de prostate permettent des biopsies ciblées sur des zones suspectes.

Matériels et méthodes : Une revue de la littérature a été réalisée sur Medline® en utilisant les termes « targeted », « prostate biopsy » et leurs articles relatifs. Soixante cinq abstracts ont été étudiés ainsi que 102 associés, 38 articles ont été lus et 27 retenus.

Résultats : La reconstruction mentale laisse place aux biopsies avec guidage direct dans l'IRM et la fusion d'image échographie-IRM. Les premières permettent une grande précision mais restent limitées par l'accessibilité, le coût et la durée. La fusion d'images est un compromis prometteur. Les taux de détection de cancer varient de 15 à 64%.

Conclusion : La réalisation de biopsies prostatiques ciblées sur des zones suspectes à l'IRM est prometteuse pour améliorer la sensibilité et le rendement des biopsies prostatiques.

2.2. Introduction

Le diagnostic du cancer de prostate repose sur une confirmation histologique par la réalisation de biopsies prostatiques. Le passage progressif à des protocoles de 6, 10, puis 12 biopsies n'a pas permis une amélioration majeure de la sensibilité des biopsies prostatiques qui plafonne autour de 30% [1] [2].

Depuis le début des années 2000, deux voies principales ont été explorées dans le but d'améliorer la rentabilité et la sensibilité des biopsies prostatiques :

- 1) améliorer l'échantillonnage en augmentant le nombre de biopsies et leur répartition dans la prostate : biopsies de saturation, biopsies par voie transpérinéale guidée par une grille [3].
- 2) améliorer le ciblage des biopsies en cherchant à prélever les zones cancéreuses potentielles.

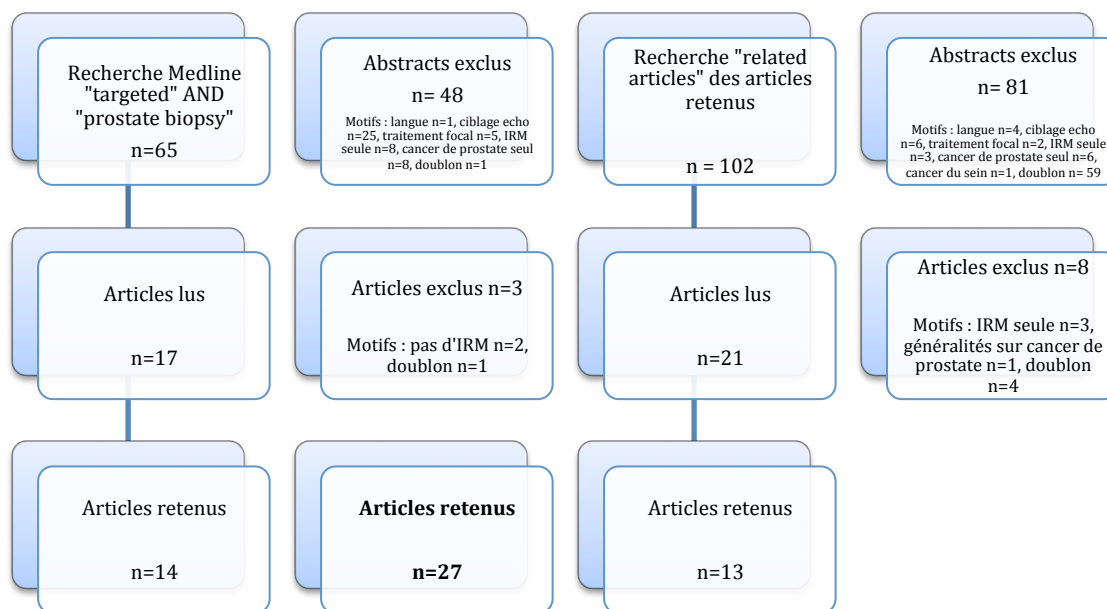
En cas de 2^{ème} série de biopsie, la rentabilité biopsique semble améliorée par la pratique d'une IRM multiparamétrique préalable. L'inconvénient est l'accessibilité à la machine ainsi que le coût engendré pour des résultats encore insuffisants pour le proposer comme un standard [4].

Cette approche ciblée pourrait pourtant permettre d'envisager de limiter le nombre de biopsies aux zones les plus susceptibles d'être cancéreuses et d'obtenir une cartographie précise du cancer, ouvrant la voie aux traitements focaux. Nous avons donc réalisé une revue de la littérature afin d'évaluer les techniques utilisées, les résultats et limites potentielles de ces biopsies prostatiques ciblées.

2.3. Matériels et méthodes

La recherche bibliographique a été réalisée sur Medline® avec les mots : *targeted and prostate biopsy*. Nous avons retenu les études prospectives ou rétrospectives décrivant et/ou évaluant une technique de ciblage, ainsi que les revues de la littérature sur le sujet. Nous avons étendu notre recherche de références similaires par la fonction *related articles*. Soixante cinq abstracts ont été étudiés ainsi que 102 abstracts associés. Parmi ceux-ci 38 articles ont été lus et 27 ont été retenus. La recherche a été limitée aux publications de langue française et anglaise (**figure 1**).

Figure 1: Methodologie et selection des articles



2.4 Techniques utilisées

2.4.1. Guidage des biopsies par reconstruction mentale

Il s'agit de la technique la plus simple de guidage des biopsies puisqu'elle ne requiert aucun matériel spécifique. La reconstruction était entièrement mentale basée sur des repères anatomiques ou sur l'anatomie zonale de la prostate [4][5][6].

2.4.2. Guidage des biopsies en temps réel dans l'IRM

Réaliser des biopsies de prostate dans l'IRM pose plusieurs défis techniques. Le premier est celui de la compatibilité du matériel avec le champ électromagnétique de l'IRM (matériaux non magnétiques, non conductibles) afin de ne pas engendrer d'artéfacts dans les images et d'assurer la sécurité du patient. Le second est celui de l'accès au patient pour la réalisation du geste. Aisé dans une IRM ouverte à faible champ, il est beaucoup plus difficile dans les tunnels fermés des IRM à haute résolution 1,5 puis 3 Tesla.

a) Biopsies manuelles

La première réalisation de biopsies prostatiques ciblées par voie périnéale chez un patient aux antécédents de coloproctectomie pour rectocolite hémorragique a été décrite en 2000 par D'Amico [7]. Les biopsies étaient réalisées dans une IRM ouverte, ne limitant pas l'accès au patient, mais offrant une faible résolution d'image.

Pour profiter de la résolution d'une IRM fermée 1.5T, Zangos et al. ont publié une série de 25 patients ayant eu des biopsies prostatiques ciblées sur des zones prédéfinies sur une IRM 1.5T, mais réalisées dans une IRM ouverte 0.2T par voie transglutéale [8]. Cette technique a permis un accès facile au patient mais la résolution d'image était limitée pendant la réalisation même des biopsies. Ces raisons ont amené progressivement au développement de technologies téléguidées puis robotisées pour permettre la réalisation des biopsies par voie transrectale dans une IRM 1.5 puis 3T avec une haute résolution.

Une première étude de faisabilité de biopsies ciblées dans une IRM fermée chez le chien a été présentée par Susil et al. en 2003 à l'aide d'un bras mécanique permettant la réalisation de biopsies transrectales par le biais d'une antenne endorectale dont la position et la trajectoire était repérée en IRM. La même équipe a par la suite développé un manipulateur téléguidé permettant le positionnement du guide de l'aiguille en regard de la zone à biopsier depuis l'extérieur de l'IRM [9].

Beyersdorff et al. ont décrit la réalisation de biopsies guidées chez 12 patients dans une IRM 1,5T en utilisant un bras prototype en polyoxométhylène mobilisé depuis l'extérieur de l'IRM grâce à une tige télescopique [10]. Le même matériel a été utilisé par Anastasiadis et al. qui ont décrit la réalisation de biopsies ciblées chez 27 patients dans une IRM fermée 1.5T [11]. Engelhard et al. ont décrit également la réalisation de biopsies transrectales sur le même principe chez 37 patients dans une IRM fermée 1.5T, en ajoutant une acquisition à aiguille déployée pour vérifier sa position dans la prostate [12].

Singh et al. ont publié la première série de biopsies prostatiques ciblées réalisées dans une IRM fermée 3 Tesla chez 10 patients [13]. Hambrock et al. ont également décrit la réalisation de biopsies dans une IRM fermée 3 Tesla par voie transrectale chez 71 patients [14]. Les zones suspectes définies par une IRM multiparamétrique étaient transférées et fusionnées sur des images T2 permettant le guidage des biopsies grâce à un bras porte-pistolet à biopsie compatible avec le champ électromagnétique.

Ces différentes technologies nécessitaient la sortie du patient de l'IRM pour la réalisation de la biopsie [15].

b) Biopsies robotisées

Yakar et al. ont réalisé chez 9 patients une étude de faisabilité de biopsies ciblées transrectales guidées par une IRM 3T à l'aide d'un robot utilisant des actionneurs à air comprimé compatibles avec l'IRM [16]. Le robot positionnait l'aiguille mais le déclenchement de la biopsie restait réalisé à l'extérieur du tunnel IRM.

Les derniers développements visent donc à mettre au point des technologies robotisées permettant la réalisation intégrale des biopsies à l'intérieur du tunnel de l'IRM. Stoianovici et al. ont développé un moteur pneumatique entièrement compatible avec l'IRM appelé PneuStep, et des moteurs utilisant le champ magnétique de l'IRM comme force motrice. Le système MrBot est un système robotisé permettant une insertion entièrement automatisée d'aiguilles en utilisant le moteur PneuStep, et un simple système à 4 degrés de liberté par voie transpérinéale contrôlant le placement de l'aiguille [17] (figure 2).

Figure 2 : Robot de ponction prostatique sous IRM (John Hopkins University) [17]



2.4.3. Technologies permettant a posteriori une fusion écho-IRM

Devant les limites de la réalisation des biopsies prostatiques ciblées dans l'IRM (durée, disponibilité de l'IRM, coût), des technologies ont été développées sur le même principe : utiliser des images IRM obtenues avant les biopsies et réaliser une fusion d'image permettant une superposition des images et le ciblage des zones suspectes. L'objectif était de profiter à la fois de la sensibilité, de la précision de l'IRM et de la simplicité, l'accessibilité et le faible coût de l'échographie endorectale.

a) Principes de la fusion

La fusion échographie-IRM consiste à mettre en correspondance des images entre 2 modalités d'imagerie. Il est nécessaire pour cela de replacer les prostates dans le même référentiel. Cette fusion également appelée recalage peut être rigide si l'on part du principe qu'il n'y a pas de déformation entre les différentes modalités mises en correspondance ou élastique dans le cas contraire.

La fusion élastique est plus complexe que la fusion rigide, car elle prend en compte des déformations entre les modalités que l'on souhaite mettre en correspondance.

La seconde étape après la mise au point de la fusion écho-IRM est le repérage de la biopsie au sein de la prostate afin de définir sa position précisément et de vérifier que la cible est effectivement atteinte. Une première méthode consiste à repérer dans l'espace la sonde endorectale guidant la biopsie (suivi de la sonde), la seconde est de repérer la prostate et la position de l'aiguille au sein de l'image (tracking de la prostate).

b) Suivi de la sonde échographique

Recalage rigide

Kaplan et al. ont publié en 2002 la première description de biopsies ciblées a posteriori par fusion d'images échographiques 2D et IRM chez 2 patients aux antécédents d'irradiation prostatique en récurrence biochimique [18]. Six points repères étaient définis dans les 2 modalités permettant à un logiciel de fusion de représenter une zone cible dans l'échographie à partir de données IRM. Les biopsies étaient ensuite guidées grâce à une grille par voie transpérinéale.

Singh et al. [19] ont décrit une technique de recalage manuel entre des images IRM T2 et échographiques 2D grâce à un logiciel de recalage. La superposition des 2 modalités en temps réel était rendue possible par des capteurs mesurant le déplacement de la sonde d'échographie dans 6 degrés de liberté. Le même principe avec recalage manuel a été utilisé par Xu et al., en ajoutant un algorithme de compensation de mouvement

permettant de maintenir la qualité du recalage malgré les déplacements de la prostate [20].

Miyagawa et al. ont décrit et évalué chez 85 patients le Real-time Virtual Sonography system, permettant une fusion d'images IRM et échographiques 2D automatique [21]. Les mouvements de l'échographe étaient mesurés par un capteur électromagnétique, et le recalage automatique réalisé grâce à la définition d'un point repère. Pinto et al. ont évalué chez 101 patients les résultats d'un système de guidage basé sur le même principe associant un recalage rigide automatique des images IRM et échographiques 2D à un repérage (tracking) de la sonde d'échographie dans l'espace par des capteurs électromagnétiques offrant un guidage de l'aiguille en temps réel [22].

Le système BiopSee® a été présenté par Hadaschik et al. puis évalué sur une série de 106 patients consécutifs [23]. Il a ajouté aux fonctionnalités précédentes (suivi en temps réel de l'aiguille vers la cible, fusion échographie 2D/IRM), la possibilité d'un planning pré-opératoire des biopsies en fonction de la localisation des zones cibles. Les biopsies étaient réalisées par voie transpérinéale, afin de limiter les déformations de la prostate induites par les mouvements de la sonde endorectale pendant la réalisation des biopsies.

Ces technologies ont l'avantage de permettre un suivi en temps réel de l'aiguille jusqu'à la cible prédéfinie. Elles ne tiennent pas compte des déformations de la prostate induites par la présence de la sonde d'échographie et la pression exercée par l'urologue, pouvant être à l'origine d'erreurs de ciblage.

Recalage élastique

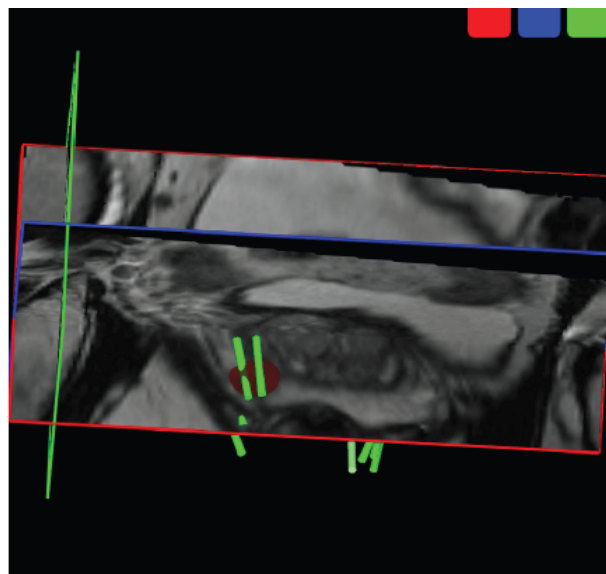
Pour limiter les erreurs de ciblage liées à cette déformation, de nouveaux dispositifs ont été développés. Natarajan et al. ont publié une évaluation clinique chez 47 patients du dispositif Artemis®, ajoutant à la fusion échographie 2D-IRM un système de recalage élastique permettant de réduire les erreurs liées aux déformations de la prostate à condition que le patient soit parfaitement immobile [24]. Un bras porte-sonde

d'échographie permettait le suivi en temps-réel du trajet de l'aiguille lors du ciblage de la zone suspecte.

c) Tracking de la prostate

Ukimura et al. ont décrit récemment l'évaluation sur fantôme de l'Urostation® (**figure 3**), un dispositif couplé à un échographe 3D offrant une fusion échographie-IRM avec estimation de la déformation induite par la sonde d'échographie permettant de s'affranchir des mouvements de la prostate et permettant un recalage élastique en temps réel, mais pas un suivi en temps réel du trajet de l'aiguille, remplacé par la possibilité de réaliser des biopsies virtuelles [25]. L'association du recalage élastique à un système de repérage de la prostate avec l'aiguille en place permet de s'affranchir de la déformation et du déplacement de l'organe lors de la biopsie. Cela permet une précision de ciblage maximale, au détriment de la possibilité de suivre l'aiguille en temps réel.

Figure 3: Fusion écho-IRM et superposition du trajet des biopsies avec un foyer tumoral identifié par IRM



2.5. Résultats

2.5.1 Guidage des biopsies par reconstruction mentale

Plusieurs travaux décrivent les résultats de biopsies ciblées sur l'IRM au moyen d'une reconstruction mentale aidée par des repères anatomiques (base, apex, calcifications, cavités...). Haffner et al. ont ainsi comparé deux protocoles de biopsies, systématique étendu ou ciblé, lors d'une première série de biopsie, en ajoutant la notion de cancer significatif, concluant que seules 3.8 biopsies auraient été nécessaires chez seulement 63% des patients pour éviter le surdiagnostic [4]. Rouvière et al. ont obtenu un taux de 53% de biopsies positives sur des zones fortement suspectes définies d'après l'intégration des anomalies en séquences morphologiques et dynamiques [5]. Lee et al. ont mis en évidence un cancer chez 56% des 87 patients inclus ayant tous également eu au moins une série de biopsies négatives[6].

2.5.2. Guidage des biopsies en temps réel dans l'IRM

Zangos et al. ont inclus 25 patients ayant des zones suspectes de malignité à l'IRM et pour deux-tiers d'entre eux un antécédent de biopsie transrectale échoguidée négative [8]. Le PSA médian était à 11,8 ng/ml, 4 biopsies ciblées exclusives ont été réalisées par voie transglutéale, avec un taux de détection de 40% (durée médiane de 19 minutes).

Beyersdorff et al. ont également inclus 12 patients aux antécédents de biopsies négatives avec une élévation du PSA médiane à 10ng/ml [10]. L'IRM mettait en évidence au moins une (moyenne 1.3) zone suspecte. Huit biopsies ont été réalisées par patient dans une IRM 1.5T avec 50% de positivité des biopsies ciblées sur les zones hautement suspectes contre 7.4% pour les biopsies dirigées sur le reste de la prostate. Un cancer a été détecté chez 5 patients sur 12 soit un taux de détection global de 42%.

Anastasiadis et al. ont par la suite avec le même matériel réalisé des biopsies ciblées chez 27 patients ayant des lésions suspectes de malignité sur une IRM 1.5T [11]. Tous avaient déjà eu une première série de biopsies négative, et un taux de PSA médian à

10.2ng/ml. Un nombre médian de 5 biopsies a été réalisé avec un taux de détection de 55.5%.

Toujours dans une IRM 1.5T, Engelhard et al. ont réalisé des biopsies ciblées chez 37 patients, ayant eu une médiane de 2 séries de biopsies négatives, et un PSA moyen à 10,8ng/ml [12]. Le taux de détection des 7 biopsies réalisées était de 38%, pour une durée de réalisation moyenne de 2 heures.

Chez les patients en première intention de biopsie, l'importance de la sélection des patients et le manque de spécificité des anomalies IRM sur une machine 3T chez les patients ayant un faible taux de PSA a été mise en évidence par Singh et al. [13]. Seulement 2 cancers chez 13 patients ont été rapportés (taux de détection de 15%, un cancer négligé par les biopsies ciblées). Le taux de PSA médian chez les patients inclus était de 4,9ng/ml.

L'étude d'Hambrock et al. a également évalué le résultat des biopsies ciblées sur une IRM 3T, mais en incluant des patients ayant eu une médiane de 3 séries de biopsies négatives et un PSA médian à 13ng/ml [14]. Le taux de détection était alors de 59%, avec 40% des biopsies ciblées sur les zones hautement suspectes positives.

Yakar et al. ont rapporté un taux de détection assez proche à 56% en réalisant les biopsies à l'aide d'une nouvelle technologie robotisée compatible IRM[16]. Les patients inclus avaient là aussi une médiane de 3 séries de biopsies négatives antérieures et un PSA à 19.5ng/ml. La durée de réalisation des biopsies atteignait une médiane de 76.5 minutes.

Tableau 1 : résultats des biopsies prostatiques guidées par l'IRM

	Biopsies dans l'IRM							
	0,2T	1,5T			3T			
Série	Zangos et al.	Beyersdorff et al.	Engelhard et al.	Anastasiadis et al.	Singh et al.	Hambrock et al.	Yakar et al.	Hoeks et al.
Année	2004	2005	2005	2006	2007	2010	2011	2012
Voie d'abord	Trans-glutéale	Trans-rectale	Trans-rectale	Trans-rectale	Trans-rectale	Trans-rectale	Trans-rectale Robotisée	Trans-rectale
Détail IRM	1,5T avant biopsie + Antenne endorectale Ouverte 0,2T pour biopsie	Fermée Antenne endorectale	Fermée Antenne endorectale	Fermée Antenne endorectale	Fermée Antenne endorectale Multiparamétrique	Fermée Antenne endorectale Multiparamétrique	Fermée Pas d'antenne endorectale Multiparamétrique	Fermée Pas d'antenne endorectale Multiparamétrique
Nombre patients	25	12	37	27	13	71	9	438 (265 biopsiés)
Nombre biopsies antérieures	<u>1</u> (0-1)	1	<u>2</u> (1-4)	1	<u>1</u> (1-4)	<u>3</u> (2-7)	<u>3</u> (1-4)	<u>2</u> (2-3)
PSA (ng/ml)	<u>11,8</u> (4,8-28)	<u>10</u> (6-60)	10,8 (4-48)	<u>10,2</u> (4,1-32,2)	<u>4,9</u> (1,3-12,3)	<u>13</u> (4-243)	<u>19,5</u> (10-26)	<u>11,4</u> (8,6-18,3)
Volume prostatique (ml)	<u>38,8</u> (27,1-83,2)	-	-	<u>37,4</u> (18,6-135,5)	-	<u>48</u> (12-152)	-	<u>67</u> (50-93)
% IRM anormale	100%	100%	100%	100%	100%	(70/71) 99%	(10/12) 83%	(358/438) 82%
Nombre cibles par patient	1	1,3	-	-	1,1	1,6	<u>1,5</u> (1-2)	1,4
Nombre biopsies par patient	<u>3,8</u>	8	7 (4-9)	<u>5</u> (2-8)	10	<u>4</u> (2-7)	<u>3</u> (1-4)	2,8
Nombre biopsies ciblées par patient	<u>3,8</u>	1,3	-	<u>5</u> (2-8)	1,1	<u>4</u> (2-7)	<u>3</u> (1-4)	2,8
% Biopsies ciblées positives (zones hautement suspectes)	-	(8/16) 50%	-	(65/141) 46%	(1/15) 6,7%	(105/260) 40%	(12/26) 46%	-
% Biopsies positives sur zones peu/non suspectes	-	(6/81) 7,4%	-	-	(1/115) 0,9%	-	-	-
Taux détection cancer global	(10/25) 40%	(5/12) 42%	(14/37) 38%	(15/27) 55,5%	(2/13)15%	(40/68) 59%	(5/9) 56%	(108/265) 41%
Durée (min)	<u>19,4</u> (13,5-35,3)	55 (40-60)	120 (90-150)	60 (30-90)	<u>100</u> (80-185)	<u>30</u> (14-75)	<u>76,5</u> (45-105)	44 (35-51)

médiane (intervalle) moyenne (intervalle)

2.5.3. Technologies permettant a posteriori une fusion écho-IRM

Miyagawa et al. ont décrit la réalisation de biopsies ciblées grâce à une technologie de fusion d'images échographie 2D/IRM chez 85 patients ayant eu au moins une série de biopsies négatives [21]. Le PSA médian était à 9.9ng/ml, il existait une médiane de 1 cible par patient qui a été biopsiée à 2 reprises en plus de 10 autres biopsies randomisées. Le taux de positivité des biopsies ciblées était de 32%, contre 9% pour les autres biopsies, avec un taux de détection global de 61%. La durée moyenne de la procédure était de 20-25 minutes.

Selon le même principe, Pinto et al. ont réalisé des biopsies prostatiques ciblées chez 101 patients ayant un taux de PSA médian à 5.8ng/ml et 1 série de biopsies négative [22]. Une IRM 3T était réalisée pour définir les zones cibles, avec une moyenne de 2.6 cibles par patient. Dix-huit biopsies étaient réalisées par patient, pour un taux de détection global de cancer de 54.4% (55/101 patients). Le taux de positivité des biopsies ciblées sur les zones les plus suspectes était de 53.8%, contre 4.8% pour les biopsies en zone peu ou non suspecte.

Le système BiopSee® a été évalué par Hadaschick et al. chez 106 patients ayant également une médiane de 1 série de biopsies négatives. Le PSA médian était à 8ng/ml, et 24 biopsies ont été réalisées par patient [23]. Le taux de détection global était de 59.4%, le taux de positivité des biopsies ciblées sur les zones suspectes vs non suspectes était de 44% et 8.7%, respectivement. La durée totale de la procédure était en moyenne de 30 minutes.

Natarajan et al. ont décrit les résultats de biopsies prostatiques ciblées grâce à une IRM 3T chez 47 patients présentant une moyenne de 1,4 cibles par patient [24]. Le taux de détection global des 13 biopsies réalisées en moyenne était de 64%. Le taux de positivité des biopsies ciblées était de 33% pour les zones très suspectes, contre 7% pour les autres. La durée totale était en moyenne de 20 minutes

(tableau 2).

Tableau 2 : Résultats publiés de la fusion échographie-IRM

	Fusion écho-IRM			
	1,5T	3T		
Série	Miyagawa et al.	Pinto et al.	Hadaschik et al.	Natarajan et al.
Année	2010	2011	2011	2011
Voie d'abord	Transrectale	Transrectale	Transpérinéale	Transrectale
Détail IRM	Fermée Pas d'antenne endorectale Multiparamétrique	Fermée Antenne endorectale Multiparamétrique	Fermée Pas d'antenne Endorectale Multiparamétrique	Fermée Pas d'antenne Endorectale Multiparamétrique
Nombre patients	85	101	106	47
Nombre biopsies antérieures	≥ 1	<u>1</u> (0-1)	<u>1</u> (0-1)	1
PSA (ng/ml)	<u>9,9</u> (4-34,2)	<u>5,8</u> (0,2-5,3)	<u>8</u> (0,5-441)	-
Volume prostatique (ml)	<u>37,2</u> (18-141)	-	<u>47</u> (6-160)	-
% IRM anormale	100%	100%	(66/106) 62%	100%
Nombre cibles par patient	<u>1</u> (1-2)	2,6 (1-7)	-	1,4
Nombre biopsies par patient	12	18	<u>24</u> (12-36)	13
Nombre biopsies ciblées par patient	<u>2</u> (1-4)	5,8	-	1,4
% Biopsies ciblées positives (zones hautement suspectes)	(62/192) 32%	53,8%	(63/142) 44%	(19/57) 33%
% Biopsies positives sur zones peu/non suspectes	(75/833) 9%	4,8%	(179/2051) 8,7%	(9/124) 7%
Taux détection cancer global	(52/85) 61%	(55/101) 54,4%	(63/106) 59,4%	(30/47) 64%
Durée	20-25 min	-	30 min	20 min

médiane (intervalle) moyenne (intervalle)

2.5.4. Les systèmes en cours de développement

Dernièrement, les études sur fantôme réalisées par Long et al. ainsi que Hungr et al. ont rapporté une précision de ponction de l'ordre de 2 mm obtenue par un robot couplant l'échographie 3D à un système robuste de suivi de l'organe et de recalage élastique de la prostate basé sur la forme [27] [28]. Ce système permettait également un recalage IRM-échographie.

2.6. Discussion

Le guidage des biopsies par reconstruction mentale a montré des résultats intéressants mais pose le problème du contrôle qualité de ces biopsies en l'absence de visualisation de la cartographie des biopsies et de la biopsie au sein de la cible. La transposition de ces résultats en dehors de quelques mains expertes est discutable, rendant probablement ces résultats peu reproductibles.

Les biopsies guidées en temps réel dans une IRM fermée 1.5 puis 3T ont de nombreux avantages. Le principal est la précision du ciblage, avec la possibilité de réaliser des images IRM à aiguille déployée pour vérifier la position de celle-ci au sein de la région suspecte. Elles sont réalisables sous anesthésie locale par voie transrectale et semblent bien tolérées [14][26].

En revanche, plusieurs inconvénients mettent un frein à la diffusion de cette technique. Le premier concerne l'accessibilité à l'IRM, qui est d'autant plus difficile que la durée de la séance de biopsies est longue (45 à 120 minutes) et vient se surajouter à la durée de l'IRM multiparamétrique préalable à partir de laquelle les cibles sont définies. Le coût de l'ensemble de la procédure est multiplié. La réalisation pratique des biopsies reste pour l'instant complexe à mettre en œuvre (positionnement et installation du patient ainsi que du dispositif de ciblage, sortie du patient pour le déclenchement et la récupération de chaque carotte biopsique). Cela nécessite la poursuite du développement de technologies robotisées, ou la commercialisation d'IRM ouvertes permettant une meilleure résolution

[15][16]. Enfin l'apprentissage de cette technique est pour l'instant réservé à quelques centres experts et elle ne peut être réalisée sans la présence d'un radiologue.

Le développement des technologies de fusion échographie-IRM permettant de cibler les zones suspectes prédéfinies à l'aide d'une IRM multiparamétrique a abouti à la commercialisation de plusieurs systèmes aboutis. Leurs avantages principaux sont leur accessibilité, une quasi absence de modification du protocole classique de biopsie et une durée de procédure à peine augmentée [23][24]. L'apprentissage de cette technique est simple et rapide (moins d'une dizaine de cas) et accessible facilement à tout urologue sachant pratiquer des biopsies prostatiques écho-guidées [24]. Enfin, ces dispositifs proposent d'autres fonctionnalités intéressantes comme la possibilité de visualiser la répartition des biopsies dans le volume prostatique 3D, ou la fusion de 2 séries de biopsies pour rebiopsier une zone spécifique ou au contraire atteindre les zones non ciblées par la première série [25].

La limite principale de cette technique de ciblage est le risque d'imprécision et l'absence de visualisation directe de l'aiguille dans la cible. Ce risque d'imprécision est limité par les améliorations du système de recalage permettant d'une part un suivi de la prostate et non pas de la position de la sonde d'échographie dans l'espace, et offrant d'autre part un recalage élastique basé sur la forme et non sur des points repères permettant de s'affranchir de la déformation générée par la sonde d'échographie. Dans ces conditions, Ukimura et al. ont rapporté sur fantôme une précision de 2-3 mm pour l'atteinte d'une zone cible de 0,5cc [25]. L'inconvénient de ce système qui gagne en précision est l'absence de suivi en temps-réel du trajet de l'aiguille dans le volume prostatique qui nécessite de réaliser des biopsies virtuelles afin de pouvoir adapter précisément la trajectoire de l'aiguille dans la cible.

Les résultats de ces deux techniques en termes de taux de détection de cancer sont tout à fait prometteurs avec des taux dépassant les 50% chez des patients ayant déjà eu au moins 1 à 2 séries de biopsies négatives, alors que le taux de détection d'une deuxième série de biopsies classiques écho-guidées ne dépasse pas les 20% [2]. Néanmoins les séries sont très hétérogènes en termes de PSA moyen, modalités de réalisation et

d'interprétation de l'IRM, définition et nombre de cibles par patient, nombre de biopsies réalisées, rendant pour l'instant impossible la comparaison des différentes techniques entre elles et l'extrapolation des résultats. La mise en place de protocoles d'études multicentriques utilisant les scores d'interprétation IRM récemment décrits permettra peut-être de répondre à cette question [29].

Il est pour le moment difficile de recommander une IRM en première intention pour un guidage des biopsies en l'absence d'étude randomisée montrant un avantage en taux de détection. Il apparait à l'heure actuelle que l'IRM a une meilleure sensibilité pour les grosses tumeurs, de score de Gleason élevé [30]. Dans ce cas, l'apport de l'IRM pourrait être de trier les cancers de prostate susceptibles d'évoluer et d'orienter dans le cas contraire les malades vers une surveillance active. Compte-tenu des avancées rapides de mentalité dans le domaine, il est certain que les modalités de détection d'un cancer de prostate vont évoluer vers une meilleure sélection des patients. L'échantillonnage de la prostate sera alors un enjeu majeur, avec la perspective d'une modification radicale de notre stratégie de biopsie, passant d'une stratégie visant à couvrir au mieux le volume prostatique à une stratégie de ciblage d'une zone suspecte dans le but de détecter exclusivement des foyers tumoraux significatifs.

2.7. Conclusion

Deux axes principaux sont en plein développement avec des résultats prometteurs pour améliorer la spécificité des biopsies prostatiques dans le diagnostic du cancer de prostate : les biopsies prostatiques guidées par l'IRM réalisées dans une IRM fermée 1,5 puis 3 Tesla et la fusion d'images écho-IRM pour cibler des zones suspectes préalablement définies sur l'IRM.

L'hétérogénéité des populations étudiées, des protocoles de biopsies et de la définition des cibles IRM empêche pour l'instant une comparaison fiable des différentes techniques.

2.8 Références

- [1] Ouzzane A, Coloby P, Mignard J-P, Allegre J-P, Soulie M, Rebillard X, Salomon L, Villers A. [Recommendations for best practice for prostate biopsy]. *Prog. Urol.* 2011;21:18–28.
- [2] Campos-Fernandes J-L, Bastien L, Nicolaiew N, Robert G, Terry S, Vacherot F, Salomon L, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, Yiou R, Patard JJ, Abbou CC, de la Taille A. Prostate cancer detection rate in patients with repeated extended 21-sample needle biopsy. *Eur. Urol.* 2009;55:600–6.
- [3] Pal RP, Elmussareh M, Chanawani M, Khan MA. The role of a standardized 36 core template-assisted transperineal prostate biopsy technique in patients with previously negative transrectal ultrasonography-guided prostate biopsies. *BJU Int.* 2012;109:367–71.
- [4] Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber G-P, Leroy X, Jones JS, Villers A. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int.* 2011;108:E171–178.
- [5] Rouvière O, Papillard M, Girouin N, Boutier R, Rabilloud M, Riche B, Mège-Lechevallier F, Colombel M, Gelet A. Is it possible to model the risk of malignancy of focal abnormalities found at prostate multiparametric MRI? *European Radiology* 2012.
- [6] Lee SH, Chung MS, Chung BH. Magnetic Resonance Imaging targeted biopsy in men with previously negative prostate biopsies. *J. Endourol.* 2011.
- [7] D’Amico AV, Tempany CM, Cormack R, Hata N, Jinzaki M, Tuncali K, Weinstein M, Richie JP. Transperineal magnetic resonance image guided prostate biopsy. *J. Urol.* 2000;164:385–7.
- [8] Zangos S, Eichler K, Engelmann K, Ahmed M, Dettmer S, Herzog C, Pegios W, Wetter A, Lehnert T, Mack MG, Vogl TJ. MR-guided transgluteal biopsies with an open low-field system in patients with clinically suspected prostate cancer: technique and preliminary results. *Eur Radiol* 2005;15:174–82.
- [9] Krieger A, Susil RC, Ménard C, Coleman JA, Fichtinger G, Atalar E, Whitcomb LL. Design of a novel MRI compatible manipulator for image guided prostate interventions. *IEEE Trans Biomed Eng* 2005;52:306–13.

- [10] Beyersdorff D, Winkel A, Hamm B, Lenk S, Loening SA, Taupitz M. MR imaging-guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results. *Radiology* 2005;234:576–81.
- [11] Anastasiadis AG, Lichy MP, Nagele U, Kuczyk MA, Merseburger AS, Hennenlotter J, Corvin S, Sievert K-D, Claussen CD, Stenzl A, Schlemmer H-P. MRI-guided biopsy of the prostate increases diagnostic performance in men with elevated or increasing PSA levels after previous negative TRUS biopsies. *Eur. Urol.* 2006;50:738–748; discussion 748–749.
- [12] Engelhard K, Hollenbach HP, Kiefer B, Winkel A, Goeb K, Engehausen D. Prostate biopsy in the supine position in a standard 1.5-T scanner under real time MR-imaging control using a MR-compatible endorectal biopsy device. *Eur Radiol* 2006;16:1237–43.
- [13] Singh AK, Krieger A, Lattouf J-B, Guion P, Grubb RL 3rd, Albert PS, Metzger G, Ullman K, Smith S, Fichtinger G, Ocak I, Choyke P, Ménard C, Coleman J. Patient selection determines the prostate cancer yield of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging-guided transrectal biopsies in a closed 3-Tesla scanner. *BJU Int.* 2008;101:181–5.
- [14] Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SAW, Huisman H, Yakar D, van Oort IM, Witjes JA, Fütterer JJ, Barentsz JO. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J. Urol.* 2010;183:520–7.
- [15] Pondman KM, Fütterer JJ, ten Haken B, Schultze Kool LJ, Witjes JA, Hambrock T, Macura KJ, Barentsz JO. MR-guided biopsy of the prostate: an overview of techniques and a systematic review. *Eur. Urol.* 2008;54:517–27.
- [16] Yakar D, Schouten MG, Bosboom DGH, Barentsz JO, Scheenen TWJ, Fütterer JJ. Feasibility of a pneumatically actuated MR-compatible robot for transrectal prostate biopsy guidance. *Radiology* 2011;260:241–7.
- [17] Stoianovici D, Song D, Petrisor D, Ursu D, Mazilu D, Muntener M, Mutener M, Schar M, Patriciu A. « MRI Stealth » robot for prostate interventions. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2007;16:241–8.
- [18] Kaplan I, Oldenburg NE, Meskell P, Blake M, Church P, Holupka EJ. Real time MRI-ultrasound image guided stereotactic prostate biopsy. *Magn Reson Imaging* 2002;20:295–9.
- [19] Singh AK, Kruecker J, Xu S, Glossop N, Guion P, Ullman K, Choyke PL, Wood BJ. Initial clinical experience with real-time transrectal ultrasonography-magnetic resonance imaging fusion-guided prostate biopsy. *BJU Int.* 2008;101:841–5.

- [20] Xu S, Kruecker J, Turkbey B, Glossop N, Singh AK, Choyke P, Pinto P, Wood BJ. Real-time MRI-TRUS fusion for guidance of targeted prostate biopsies. *Comput. Aided Surg.* 2008;13:255–64.
- [21] Miyagawa T, Ishikawa S, Kimura T, Suetomi T, Tsutsumi M, Irie T, Kondoh M, Mitake T. Real-time Virtual Sonography for navigation during targeted prostate biopsy using magnetic resonance imaging data. *Int. J. Urol.* 2010;17:855–60.
- [22] Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, Baccala AA Jr, Kruecker J, Benjamin CJ, Xu S, Yan P, Kadoury S, Chua C, Locklin JK, Turkbey B, Shih JH, Gates SP, Buckner C, Bratslavsky G, Linehan WM, Glossop ND, Choyke PL, Wood BJ. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J. Urol.* 2011;186:1281–5.
- [23] Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, Rieker P, Popeneciu IV, Simpfendörfer T, Huber J, Zogal P, Teber D, Pahernik S, Roethke M, Zamecnik P, Roth W, Sakas G, Schlemmer H-P, Hohenfellner M. A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. *J. Urol.* 2011;186:2214–20.
- [24] Natarajan S, Marks LS, Margolis DJA, Huang J, Macairan ML, Lieu P, Fenster A. Clinical application of a 3D ultrasound-guided prostate biopsy system. *Urol. Oncol.* 2011;29:334–42.
- [25] Ukimura O, Desai MM, Palmer S, Valencerina S, Gross M, Abreu AL, Aron M, Gill IS. 3-dimensional elastic registration system of prostate biopsy location by real-time 3-dimensional transrectal ultrasound guidance with magnetic resonance/transrectal ultrasound image fusion. *J. Urol.* 2012;187:1080–6.
- [26] Hoeks CMA, Schouten MG, Bomers JGR, Hoogendoorn SP, Hulsbergen-van de Kaa CA, Hambrock T, Vergunst H, Sedelaar JPM, Fütterer JJ, Barentsz JO. Three-Tesla Magnetic Resonance-Guided Prostate Biopsy in Men With Increased Prostate-Specific Antigen and Repeated, Negative, Random, Systematic, Transrectal Ultrasound Biopsies: Detection of Clinically Significant Prostate Cancers. *European Urology* 2012.
- [27] Long J-A, Hungr N, Baumann M, Descotes J-L, Bolla M, Giraud J-Y, Rambeaud J-J, Troccaz J. Development of a Novel Robot for Transperineal Needle-based Interventions: Focal Therapy, Brachytherapy and Prostate Biopsies. *J. Urol.* 2012.

- [28] Hungr N, Baumann M, Long J-A, Troccaz J. A 3D Ultrasound Robotic Prostate Brachytherapy System with Prostate Motion Tracking. IEEE Trans Robot. 2012.
- [29] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol 2012;22:746–57.
- [30] Rastinehad AR, Baccala AA Jr, Chung PH, Proano JM, Kruecker J, Xu S, Locklin JK, Turkbey B, Shih J, Bratslavsky G, Linehan WM, Glossop ND, Yan P, Kadoury S, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA. D’Amico risk stratification correlates with degree of suspicion of prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging. J. Urol. 2011;185:815–20.

3. Targeted MRI-guided prostate biopsies for the detection of prostate cancer: initial clinical experience with real-time 3-dimensional transrectal ultrasound guidance and magnetic resonance/transrectal ultrasound image fusion

Gaelle FIARD (1), Noëlie HOHN (2), Jean-Luc DESCOTES (1), Jean-Jacques RAMBEAUD (1), Jocelyne TROCCAZ (3,1), Jean-Alexandre LONG (1,3)

(1) Urology Department, Grenoble University Hospital

(2) Radiology Department, Grenoble University Hospital

(3) TIMC-IMAG Laboratory, Grenoble

3.1. Abstract

Objectives : To prove the feasibility and evaluate the initial clinical results of targeted prostate biopsies using the Urostation®, a novel platform that uses MRI/TRUS registration and navigation in the prostate volume in order to help steer the biopsy needle to suspicious areas.

Patients and methods: We prospectively included 30 patients for suspicion of prostate cancer from November 2011 to August 2012. All patients were previously evaluated by a multiparametric MRI, interpreted by a single radiologist who attributed a PI-RADS score to each lesion. A conventional, 12-core randomized biopsy protocol was performed, and 2 additional targeted biopsies were performed on suspicious area(s). Comparison between the results of randomized and targeted biopsies was made.

Results: Among the 30 patients, suspicious area(s) were found on MRI in 20 cases (67%). The median procedure time was 23 minutes. Targeting success rate was 83%, with at least one biopsy reaching the target in all cases. Prostate cancer was detected in 14 cases (47%), including 11 cases with an abnormal MRI. Targeted biopsies detected cancer in all 11 cases and all but one were clinically significant. Randomized biopsies detected only 10 of these 11 cases, but detected 3 more cases, which MRI considered normal. Sensitivity to detect a significant cancer was equivalent (91% in both modalities).

Conclusion: This initial clinical study showed encouraging results for targeted MRI-guided prostate biopsies using MRI-TRUS fusion. Although further studies are needed to determine the role of prostate MRI prior to biopsy and the relevance of targeted biopsies, the Urostation® is a MRI-TRUS fusion device that has good accuracy for targeting suspicious areas on MRI.

3.2. Introduction

Despite an increasing number of biopsy cores being included in transrectal ultrasound biopsy protocols, the current standard of including 10-12 randomized cores, still lacks in sensitivity and often detects clinically insignificant disease [1, 2]. The concept of targeted biopsies on suspicious areas emerged in the early 2000's, in order to improve sensitivity to detect clinically significant cancer [3].

Among the various modalities of prostate imaging, multiparametric prostate MRI offers an increased sensitivity and specificity and has become the standard imaging technique for biopsy guidance [4]. Biopsies can be performed either inside the MRI, requiring specific magnetic field compatible technologies and time consuming procedures, or using MRI-TRUS fusion devices [5].

The Urostation® (Koelis, La Tronche, France) is a platform designed to improve cancer detection and treatment. It integrates software that provides elastic registration of prostate volumes, which determines motion, and deformation of the prostate during image acquisition and throughout the biopsy procedure. Registration of US volumes makes prostate tracking possible and can be used to build 3D maps during standardized biopsies. Registration of MRI and US data is also available to map and target under US guidance suspicious areas detected on MRI. A recent publication showed a promising targeting precision of less than 3mm on prostate phantoms [6]. It also offers a real-time biopsy tract display, in order to improve the distribution of biopsies [7].

We designed a prospective study to evaluate the clinical feasibility of the device, and to compare the results of MRI-guided targeted biopsies using the Urostation® and a standard 12-core biopsy protocol.

We assumed that this new device could accurately steer the needle to the largest MRI-suspicious area(s) so as to detect the most aggressive tumor foci.

3.3. Patients and methods

From November 2011 to August 2012, 30 consecutive patients referred to our center with a clinical suspicion of prostate cancer (i.e. PSA > 4 ng/ml and/or abnormality on digital rectal examination) were prospectively included. They were also assessed with prostate MRI in the radiology department of our hospital. All patients had given informed consent.

3.3.1. MR Imaging Examination and Analysis

Multiparametric prostate MRI was performed with a 3.0-T MR unit (Achieva 3T, Philips Medical System, Best, The Netherlands) by using a thirty two-channel phased array coil. Transverse, sagittal and coronal T2-weighted images, diffusion-weighted images (DWI), and dynamic contrast enhanced (DCE) images after Gadolinium injection were acquired. ADC maps were constructed. All MRI images were reviewed by a single experienced radiologist (NH), informed of PSA level, digital rectal examination and history of previous prostate treatment or intervention. Suspicious areas were defined. Location of each area was determined based on a division of the prostate into 27 regions as described by Dickinson [8]. A score was attributed to each lesion according to the Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) scoring system [9]. The maximum dimension of the largest lesion was noted. Lesions were contoured by the radiologist on the MR images, using when needed several reconstructions to allow easy definition of the targets on the Urostation®.

3.3.2. Biopsy protocol

Biopsies were performed in the dorsal lithotomy position, using a 3D Ultrasound (SonoAceX8, Samsung-Medison) with an end-fire endorectal probe provided with the Urostation®. Local or general anesthesia was offered, based on patient's preference. A cleansing enema and prophylactic quinolone antibiotic were given prior to the biopsy session.

Patient data and the prostate MRI were first entered into the Urostation®. Then prostate segmentation and definition of each target on the MRI were done. The biopsy session began by a 3D ultrasound acquisition of the prostate volume. Segmentation of the prostate on the ultrasound images was then performed, allowing MRI-TRUS fusion.

The biopsies started with a systematic conventional protocol of 12 randomized biopsy cores. Then 2 additional targeted biopsies were performed on suspicious area(s). A simulation of the biopsy combined with a post-procedure visual confirmation of the needle location was provided by the device. The position of each biopsy was registered on the Urostation® allowing a retrospective control of the location in the whole prostate volume.

3.3.3. Clinical significance of cancer

The clinical significance of the cancer was evaluated based on biopsy results, or radical prostatectomy specimen histopathological examination when available. It was defined by a total serum PSA > 10 ng/ml or clinical stage \geq T2b /or Gleason grade \geq 4 or total cancer length on biopsy \geq 10mm [10-12]. On prostatectomy specimens, a cancer volume \geq 0.5ml or pathological stage \geq pT3 or Gleason grade \geq 4 defined a clinically significant cancer [13].

3.3.4. Evaluation

The ability to target pre-defined suspicious areas was assessed on the patients with a MRI target. Accuracy was measured by comparing the location of the area hit by the needle to the predefined location of the target using the recorded ultrasonography volumes of the prostate.

Then, histopathological results of biopsies were assessed, and comparison between conventional randomized and targeted biopsies were performed on the same patient.

3.3.5. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Statview 5.0 (SAS Institute, Cary, NC). Results are presented as median and interquartile range (IQR).

Fisher's exact test was performed to compare categorical variables, and Mann-Whitney U test for continuous variables. Significance was set at $p < 0.05$.

3.4. Results

The median age was 64 yrs. (61-67) and the median serum PSA level was 6.3 ng/ml (5.2-8.8). Twenty patients had a normal digital rectal examination. The median prostate volume, calculated using the ellipsoid formula, was 46cc (31-59). Seventeen patients had undergone at least one (range 1-2) previous negative biopsy procedure.

3.4.1. MRI suspicious areas

The median time between MRI and prostate biopsy was 24 days (8-70). On the overall population, 25 suspicious areas were described in 20 patients (67%). Each lesion was attributed a Pi-RADS score, and its position was reported using the 27 regions reporting scheme. The detailed location of suspicious areas is summarized in **Figure 1**. Three patients (15%) had a suspicious area located entirely in the anterior part of the prostate.

In 2 cases 3 suspicious areas were described. We chose to consider and biopsy the 2 areas with the higher score, therefore only 23 suspicious areas were actually targeted. **Figure 2** shows the distribution of the Pi RADS scores of these 23 targeted suspicious areas. The median maximum dimension of the largest abnormal lesion was 11 mm (9-15). **Figure 3** shows an example of a suspicious lesion located in the left peripheral zone (region 10p), with a Pi-RADS score of 13, and the position of targeted biopsies inside this suspicious area.

Figure 1: Twenty-seven regions reporting scheme: location of the 23 suspicious areas targeted (each number represents the number of suspicious areas located in the region, one suspicious area can be located in one or several region(s))

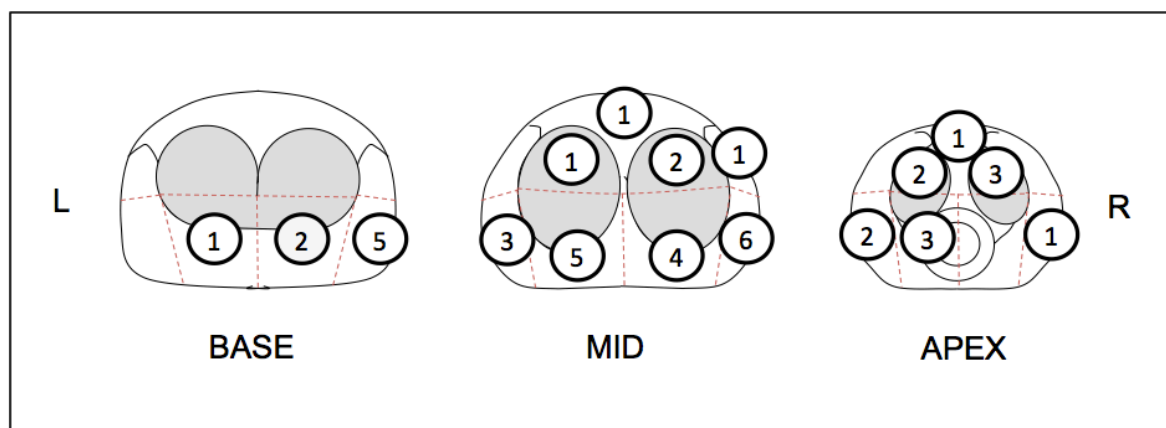


Figure 2: Distribution of the Pi RADS scores of the 23 targeted suspicious areas

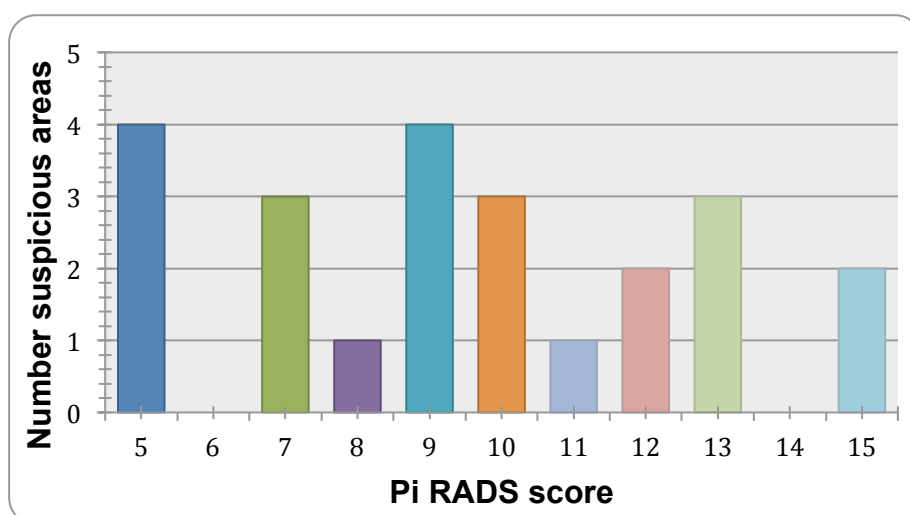
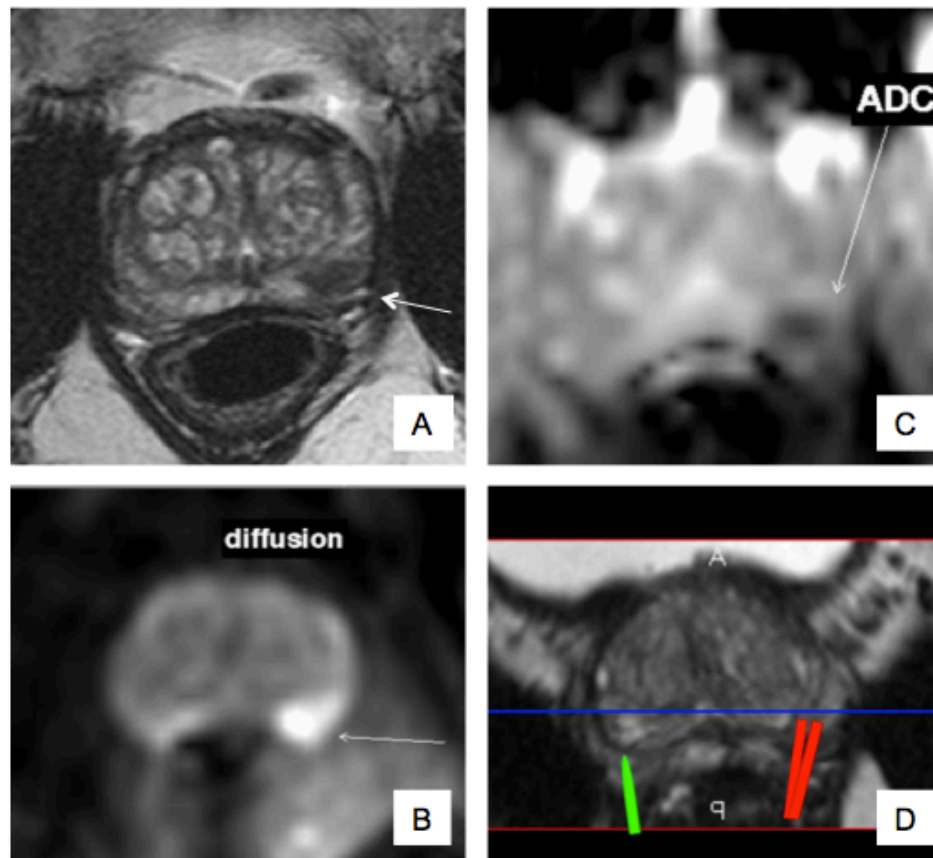


Figure 3: MRI suspicious area located in the left peripheral zone (region 10P), with a Pi-RADS score of 13 (arrows). A- MRI T2-weighted, B- DWI, C- ADC map), D-corresponding location of targeted biopsies (in red) inside the suspicious area

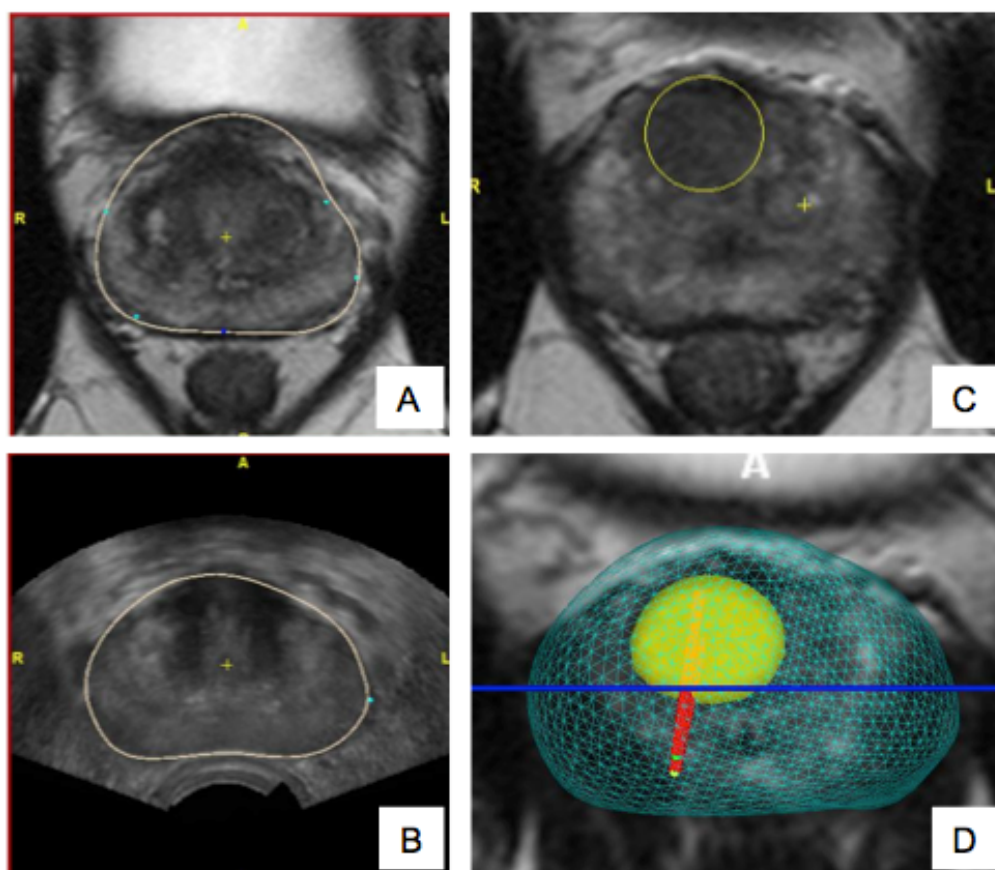


3.4.2. Biopsy procedure and mapping

The median duration of the biopsy procedure was 23 minutes (20-29). No post-procedure complication was noted. One patient required catheterization after the procedure, but resumed voiding afterwards.

Forty targeted biopsies were performed, and the biopsy needle was visualized inside the predefined target in 33 cases (83%). All suspicious areas were successfully reached by at least one targeted biopsy. Anterior suspicious areas (n=3, success rate 67%) seemed harder to reach than posterior areas (n = 20, success rate 85%), without reaching significance ($p = 0.279$). An example of MRI-TRUS registration and location of targeted biopsies of an anterior suspicious area is presented in **Figure 4**.

Figure 4: Targeted biopsy of an anterior lesion: A- prostate segmentation on MRI images, B- prostate segmentation on US images, C- definition of the target located in the anterior part of the prostate (regions 14as, 15as, 3a, 5a, 11a and 9a; Pi-RADS score =15), D- targeted biopsies inside the target (peroperative checking of biopsy location)



3.4.3. Biopsy results

Prostate cancer was detected in 14 cases (47%), 11 cases with an abnormal MRI prior to biopsy, and 3 cases with an MRI considered normal. The characteristics of both populations are represented in **Table 1**.

Among the 20 patients with an abnormal MRI, no cancer was found among the 5 patients with a score < 8 (0%), and prostate cancer was detected in 11 cases among the 15 patients with a score ≥ 8 (73%) ($p=0.008$).

Table 1: Characteristics of patients with a normal or abnormal MRI and biopsy results

	Normal MRI n = 10	Abnormal MRI n = 20	p
Age	63 (59-66)	65 (62-68)	0.081
PSA (ng/ml)	6.4 (4.9-7.9)	6.3 (5.3-10)	0.481
Prostate volume (cc)	59 (53-71)	39 (29-49)	0.006*
Previous biopsy sessions	1 (0-1)	0 (0-1)	0.654
Abnormal Digital Rectal Examination	2 (20%)	8 (40 %)	0.419
PCa detected	3 (33 %)	11 (55 %)	0.260
Total PCa length (mm)	5 (4-6)	21 (11-50)	0.029*
Gleason score on biopsy	3+3 (n=3)	3+3 (n=2) 3+4 (n= 3) 4+3 (n= 3) 4+4 (n= 3)	NA

Conventional randomized prostate biopsies detected prostate cancer in 13 cases (43%). Targeted biopsies detected prostate cancer in all cases with an abnormal MRI, and detected prostate cancer in one case of negative randomized biopsies with a suspicious area located in the transition zone. Targeted biopsies alone did not detect cancer in the 3 cases with an MRI considered normal. Median cancer length on biopsy cores and Gleason scores are detailed in **Table 2**.

Table 2: detailed results of targeted and randomized biopsies

	Targeted biopsies N=20	Randomized biopsies N=30	p
Previous biopsy sessions	1 (0-1)	0 (0-1)	0.654
Cancer detected	11 (55%)	13 (43%)	0.565
Clinically significant cancer detected	10 (50%)	10 (33%)	0.596
Cancer length (mm)	12 (2-16)	10 (6-27)	0.283
% cancer	41 (10-71)	8 (3-16)	0.017*
Gleason score	3+3 (n=2) 3+4 (n=3) 4+3 (n=3) 4+4 (n=3)	3+3 (n=4) 3+4 (n=3) 4+3 (n=3) 4+4 (n=3)	N/A

The median length of prostate cancer on targeted biopsies was 12 mm (2-16), and 10 mm (6-27) on randomized biopsies. The median percentage of cancer on targeted biopsies was 41% (10-71), and 8% (3-16) on randomized biopsies (p=0,017).

3.4.4. Clinical significance and management

Median follow-up was 6 (4-7) months. Among the 11 patients with an abnormal MRI, 10 patients were considered to have a clinically significant disease. Targeted biopsies were sufficient in all cases to determine clinical significance (Gleason grade ≥ 4 , n = 9, total cancer length on targeted biopsy = 12 mm, n = 1). Five patients had a radical prostatectomy, and one patient is still scheduled at the time of the analysis. Four patients were treated by a combination of external-beam radiation and androgen-deprivation

therapy, because of a locally advanced cancer. One patient underwent interstitial brachytherapy.

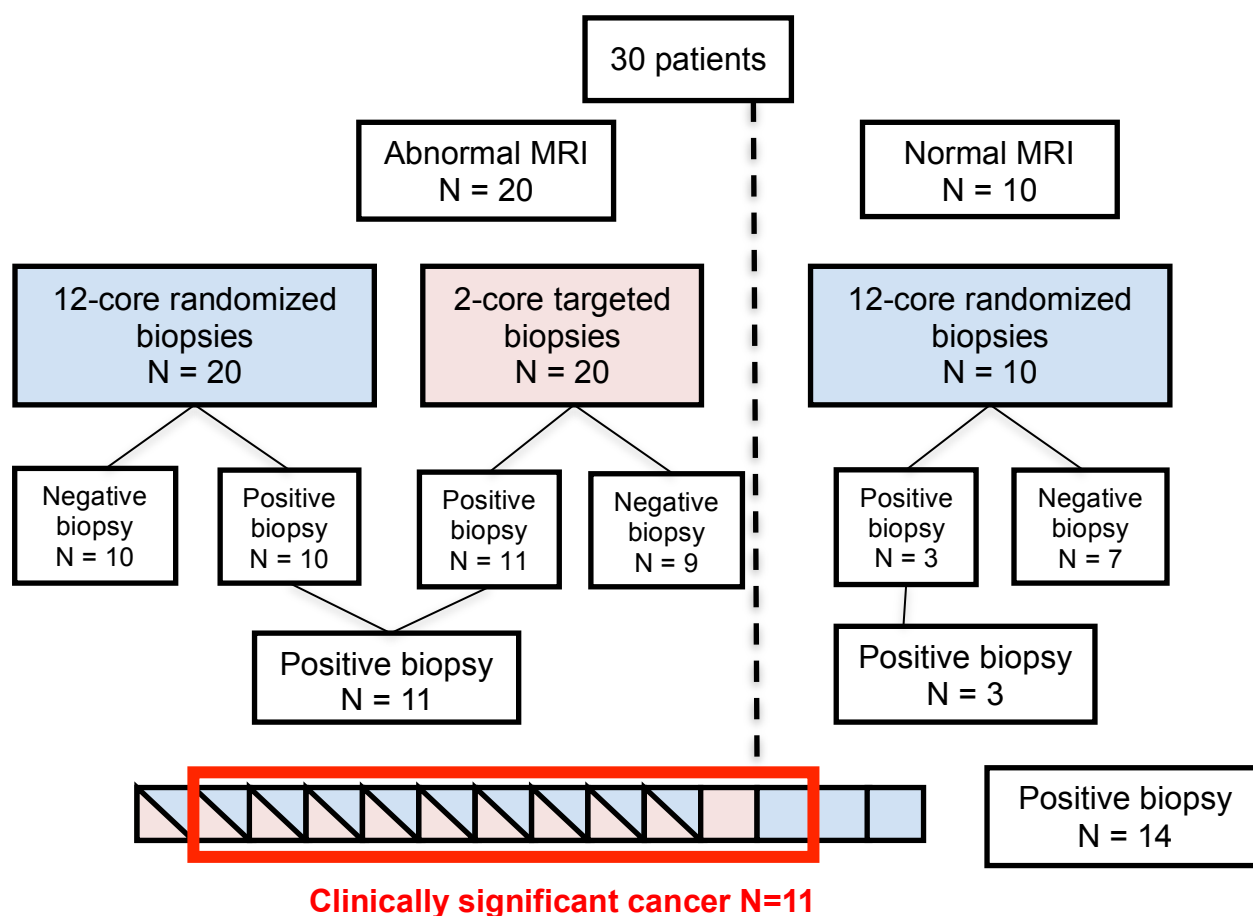
Among the 3 patients with MRI considered normal, 2 were found to have a clinically insignificant cancer (PSA \leq 10 ng/ml, Gleason score \leq 6, number of positive biopsy cores \leq 2 and total cancer length on biopsy \leq 5 mm) and oriented to active surveillance. The third patient was treated by radical prostatectomy.

Among patients undergoing RP, all had a clinically significant cancer. Histopathological results of prostatectomy specimens are detailed in **Table 3**. **Figure 5** summarizes the results of randomized and targeted biopsies related to the clinical significance of the cancer.

Table 3: Detailed results of biopsy and radical prostatectomy specimen

	PSA (ng/ml)	Prostate volume (ml)	Number of positive biopsy cores (Randomized+ Targeted)	Gleason score on biopsy	Radical prostatectomy specimen pathology	Gleason score on specimen
Abnormal MRI	5.3	30	2+2	4+4	pT2cN0 R0	4+4
	3.76	30	5+2	4+3	pT2bN0 R0	4+3
	5.97	27	5+2	3+4	pT3aN0 R0	4+3
	4.67	45	6+2	3+4	pT3aN0 R1	3+4
	22	38	1+1	4+3	pT2cN0 R0	4+4
Normal MRI	5.6	39	4	3+3	pT2bN0 R0	3+4

Figure 5: Randomized and targeted biopsy results and clinical significance



3.5. Discussion

To our knowledge, this is the first study validating the use of the Urostation® as a prostate biopsy guidance device with MRI-TRUS fusion. This device was recently used by Portalez et al. in a study aimed at validating the ESUR score for multiparametric MRI [14].

An external validation of the system without MRI fusion previously showed that the Urostation® was a useful tool to improve the distribution of prostate biopsies. The authors concluded that the potential of this system was to provide a detailed "map" of each prostate cancer by displaying positive biopsy cores, without substantial changes in routine clinical practices [7].

The next version of the platform added MRI-TRUS fusion software providing the ability to superimpose the targets seen in MRI on the US images. The technology that allows such performance is based on an algorithm that is able to fuse US and MRI volumes using elastic registration, after a rapid semi-automatic segmentation and definition of suspicious areas. The technical aspects of the registration are described elsewhere [15].

The first experiment on synthetic models was published by Ukimura showing that this computer assisted, 3-dimensional transrectal ultrasound biopsy localization system achieved encouraging accuracy with less than 3 mm error for targeting hypoechoic and isoechoic lesions [6].

Targeted MRI guided biopsies with the Urostation® in this study detected 10 out of 11 clinically significant cancers (91%) although randomized biopsies detected 10 out of 11 clinically significant cancer as well, including one case with an MRI considered normal (91%). However, the yield of targeted biopsies was significantly higher than randomized biopsies, with a ratio in this study of 41% of cancer on targeted biopsy cores compared to 8% on randomized biopsy cores. Interestingly, in all cases, targeted biopsies alone would have been sufficient to determine clinically significant cases. Furthermore, randomized biopsies detected 3 additional tumors that were all considered as clinically insignificant, versus one only with targeted biopsies.

We showed an overall cancer detection rate of 47% in a population of patients who had at least one previous biopsy (57% of cases). This is lower than previous studies evaluating the results of other MRI-TRUS fusion devices (54-64%), but can probably be explained by a lower median PSA level and fewer biopsy cores performed in our series [16-19]. Series describing MR guided biopsy techniques showed detection rates varying from 15 to 59% with a number of biopsy cores between 3 and 10 [20-27]. This is highlighting again the importance of patient selection in the comparison of these techniques, as noted by Singh et al. [25].

Our study evaluated the results of targeted biopsies, but beforehand offered an evaluation of prostate MRI. Biopsy results according to Pi-RADS scores reflected the reliability of MRI interpretation and the reproducibility of the score.

The originality of our study lies in the MRI-US fusion platform that allows the surgeon to steer the needle to a previously defined MRI target, and to directly visualize the biopsy core relative to the target. We can appreciate a reasonable procedure duration (median 23 min) and a short learning curve with a rate of targeted biopsy cores placed inside the target (median size 11mm) over 80% in this initial study. These are probably the two main improvements of these MRI-TRUS fusion devices compared to time and cost-consuming biopsy procedures inside the MRI that require individual expertise [5].

Targeted biopsies detected prostate cancer every time they were performed, and detected one significant cancer of the transition zone on a 49-year-old patient with normal DRE and negative randomized biopsies. As reported by Ouzzane et al., performing targeted biopsies by mental reconstruction, or Hoeks et al., performing MR guided biopsies, the main advantage of targeted biopsies is probably the improvement of anterior prostate cancer detection, which may improve the overall sensitivity of prostate biopsies [27, 28].

Our study aimed at comparing the results of 2-core targeted biopsies compared to a conventional 12-core protocol. However, thanks to the system used, the biopsy mapping allowed an improvement in the distribution of randomized biopsies. This could have increased the sensitivity of randomized biopsies, leading to a comparison between targeted biopsies and an “ideal” randomized protocol. The Urostation® also provides a visualization of the prostate cancer foci inside the prostate after entering pathological results. These features may be a significant advantage for future focal therapy applications. On the same principle, our institution has already developed a device allowing a robotized guidance of the needle dedicated to interstitial brachytherapy and focal therapy. This system uses the ability of the registration software to track the prostate in real time so as to offset prostate motions and deformations [29, 30].

In our series, 2-core targeted prostate biopsies performed only in case of an abnormal MRI with a PI-RADS score > 8 would have missed only one significant cancer, but spared 15 unnecessary biopsy procedures, avoided over-diagnosis in 2 cases of clinically insignificant prostate cancer, and offered a 91% sensitivity in the detection of clinically significant prostate cancer.

Our study has several limitations, besides the small size of the sample. The first one is inherent to all studies evaluating such devices. Contrary to biopsies performed under direct MRI guidance, there is no possibility to directly visualize the biopsy needle inside the suspicious area, and an error in the registration can lead to inaccurate targeting. Furthermore, a systematic histological evaluation comparing RP specimens and MRI-guided biopsies would have lowered the bias linked to clinical significance determination based on a large range of criteria. The short follow-up is another limitation, as patients considered not to have prostate cancer after negative biopsies may be diagnosed later with prostate cancer on a subsequent biopsy.

This study was designed to evaluate the clinical feasibility of the Urostation®. But further larger studies must be conducted to determine the relevance of prostate MRI prior to biopsy, and define the role of targeted biopsies and MRI-TRUS fusion devices such as the Urostation®.

3.6. Conclusion

This initial clinical study showed encouraging results and the feasibility of targeted MRI-guided prostate biopsies using MRI-TRUS fusion with the Urostation®. This device provides accurate guidance to predefined MRI targets with a short learning curve. Further studies are needed to define the clinical relevance of MRI guided prostate biopsies.

3.7. References

- [1] Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*. 2011 Jan: **59**:61-71
- [2] Campos-Fernandes JL, Bastien L, Nicolaiew N, et al. Prostate cancer detection rate in patients with repeated extended 21-sample needle biopsy. *Eur Urol*. 2009 Mar: **55**:600-6
- [3] D'Amico AV, Tempany CM, Cormack R, et al. Transperineal magnetic resonance image guided prostate biopsy. *J Urol*. 2000 Aug: **164**:385-7
- [4] Puech P, Potiron E, Lemaitre L, et al. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2009 Nov: **74**:1094-9
- [5] Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, et al. Image-Guided Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance Imaging-Derived Targets: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2012 Jun 13:
- [6] Ukimura O, Desai MM, Palmer S, et al. 3-Dimensional elastic registration system of prostate biopsy location by real-time 3-dimensional transrectal ultrasound guidance with magnetic resonance/transrectal ultrasound image fusion. *J Urol*. 2012 Mar: **187**:1080-6
- [7] Mozer P, Baumann M, Chevreau G, et al. Mapping of transrectal ultrasonographic prostate biopsies: quality control and learning curve assessment by image processing. *J Ultrasound Med*. 2009 Apr: **28**:455-60
- [8] Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol*. 2011 Apr: **59**:477-94
- [9] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012 Apr: **22**:746-57
- [10] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Jan: **17**:168-72
- [11] Ahmed HU, Hu Y, Carter T, et al. Characterizing clinically significant prostate cancer using template prostate mapping biopsy. *J Urol*. 2011 Aug: **186**:458-64

- [12] Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer*. 2004 Nov 1: **101**:2001-5
- [13] Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994 Feb 2: **271**:368-74
- [14] Portalez D, Mozer P, Cornud F, et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology Scoring System for Prostate Cancer Diagnosis on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in a Cohort of Repeat Biopsy Patients. *Eur Urol*. 2012 Jun 27:
- [15] Reynier C, Troccaz J, Fournernet P, et al. MRI/TRUS data fusion for prostate brachytherapy. Preliminary results. *Med Phys*. 2004 Jun: **31**:1568-75
- [16] Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, et al. A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. *J Urol*. 2011 Dec: **186**:2214-20
- [17] Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol*. 2011 Oct: **186**:1281-5
- [18] Natarajan S, Marks LS, Margolis DJ, et al. Clinical application of a 3D ultrasound-guided prostate biopsy system. *Urol Oncol*. 2011 May-Jun: **29**:334-42
- [19] Miyagawa T, Ishikawa S, Kimura T, et al. Real-time Virtual Sonography for navigation during targeted prostate biopsy using magnetic resonance imaging data. *Int J Urol*. 2010 Oct: **17**:855-60
- [20] Zangos S, Eichler K, Engelmann K, et al. MR-guided transgluteal biopsies with an open low-field system in patients with clinically suspected prostate cancer: technique and preliminary results. *Eur Radiol*. 2005 Jan: **15**:174-82
- [21] Engelhard K, Hollenbach HP, Kiefer B, Winkel A, Goeb K, Engehausen D. Prostate biopsy in the supine position in a standard 1.5-T scanner under real time MR-imaging control using a MR-compatible endorectal biopsy device. *Eur Radiol*. 2006 Jun: **16**:1237-43
- [22] Anastasiadis AG, Lichy MP, Nagele U, et al. MRI-guided biopsy of the prostate increases diagnostic performance in men with elevated or increasing PSA levels after previous negative TRUS biopsies. *Eur Urol*. 2006 Oct: **50**:738-48; discussion 48-9

- [23] Beyersdorff D, Winkel A, Hamm B, Lenk S, Loening SA, Taupitz M. MR imaging-guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results. *Radiology*. 2005 Feb: **234**:576-81
- [24] Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol*. 2010 Feb: **183**:520-7
- [25] Singh AK, Krieger A, Lattouf JB, et al. Patient selection determines the prostate cancer yield of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging-guided transrectal biopsies in a closed 3-Tesla scanner. *BJU Int*. 2008 Jan: **101**:181-5
- [26] Yakar D, Schouten MG, Bosboom DG, Barentsz JO, Scheenen TW, Futterer JJ. Feasibility of a pneumatically actuated MR-compatible robot for transrectal prostate biopsy guidance. *Radiology*. 2011 Jul: **260**:241-7
- [27] Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, et al. Three-Tesla Magnetic Resonance-Guided Prostate Biopsy in Men With Increased Prostate-Specific Antigen and Repeated, Negative, Random, Systematic, Transrectal Ultrasound Biopsies: Detection of Clinically Significant Prostate Cancers. *Eur Urol*. 2012 Feb 1:
- [28] Ouzzane A, Puech P, Lemaitre L, et al. Combined multiparametric MRI and targeted biopsies improve anterior prostate cancer detection, staging, and grading. *Urology*. 2011 Dec: **78**:1356-62
- [29] Long JA, Hungr N, Baumann M, et al. Development of a novel robot for transperineal needle based interventions: focal therapy, brachytherapy and prostate biopsies. *J Urol*. 2012 Oct: **188**:1369-74
- [30] Hungr N, Baumann M, Long JA, Troccaz J. A 3-D Ultrasound Robotic Prostate Brachytherapy System With Prostate Motion Tracking. *IEEE Trans Robot*. 2012: **PP**:1-16

4. Conclusion :

Titre : Biopsies prostatiques ciblées guidées par IRM dans le diagnostic du cancer de prostate : revue de la littérature et expérience clinique initiale avec l'Urostation®

Thèse soutenue par : Gaelle FIARD

Deux axes principaux se dégagent de notre étude systématique de la littérature : la réalisation de biopsies avec guidage direct dans l'IRM, et la fusion d'image échographie-IRM. Les premières offrent une grande précision, mais restent limitées par l'accessibilité, le coût et la durée de ces procédures. La fusion d'images est un compromis prometteur associant la précision et la spécificité de l'IRM multiparamétrique, et la facilité d'accès et d'utilisation de l'échographie endorectale. Plusieurs systèmes ont ainsi été développés, dont l'Urostation®, offrant la possibilité de réaliser des biopsies ciblées à l'aide d'une fusion d'images échographiques 3D et IRM.

Nous avons inclus de manière prospective entre novembre 2011 et août 2012, 30 patients présentant une indication de biopsies prostatiques et ayant réalisé au préalable une IRM multiparamétrique au CHU de Grenoble. Un protocole de 12 biopsies randomisées a été réalisé, ainsi que 2 biopsies ciblées en cas de zone suspecte. Un cancer de prostate a été diagnostiqué dans 14 cas (47%), dont 3 cancers sans anomalie IRM. Onze cancers ont été considérés cliniquement significatifs. Dans notre étude, un protocole de 2 biopsies ciblées réalisé uniquement en cas d'IRM anormale avec PI-RADS score >8 aurait négligé un cancer significatif, mais évité 15 procédures inutiles et 2 cas de sur-diagnostic de cancers cliniquement non significatifs, avec une sensibilité de 91% pour la détection d'un cancer de prostate significatif.

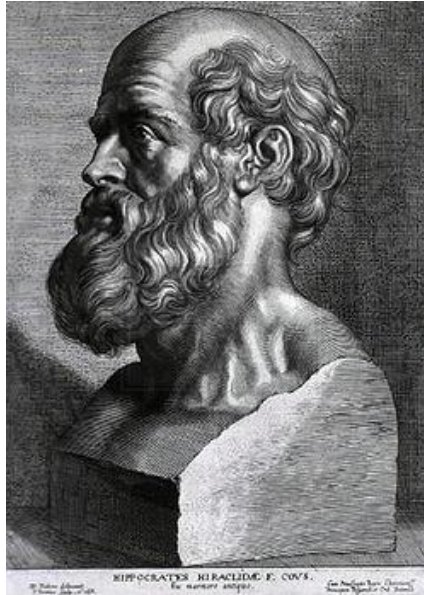
Des études de plus grande ampleur seront nécessaires pour définir la place de l'IRM avant biopsie, des biopsies ciblées, et enfin de la fusion échographie-IRM pour le guidage des biopsies, à l'heure de la robotisation, de la réflexion sur le sur-traitement et de l'émergence des traitements focaux.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 4/10/2012



LE PRÉSIDENT DE THÈSE
PR JJ RAMBEAUD



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.